



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

ESTUDIO DE POLÍMEROS Y PLASTIFICANTES
PARA EL DESARROLLO DE FILMS MUCOADHESIVOS
DE ADMINSTRACIÓN VAGINAL

Autor: Miriam Llorente dos Santos
Tutor: M^a Dolores Veiga Ochoa
Convocatoria: Febrero 2017

1. Resumen

Tras más tres décadas desde su descubrimiento, la infección por el VIH sigue siendo la enfermedad de transmisión sexual más importante, y su lucha uno de los objetivos primordiales de la Organización Mundial de la Salud. Los films mucoadhesivos de administración vaginal constituyen una alternativa a desarrollar para su profilaxis, ya que serían vehículos de sustancias activas capaces de impedir la infección.

En este trabajo se ha realizado una descripción detallada de los films y de los polímeros incorporados en su formulación. Gracias al fenómeno de la mucoadhesión, estos polímeros interaccionan con la mucosa vaginal creando uniones que incrementan el tiempo de permanencia del film, permiten la liberación sostenida en el tiempo del principio activo y aumentan la eficacia de la formulación. Entre los polímeros más empleados con este fin, destacan el quitosano, los derivados de celulosa o los derivados del ácido acrílico.

Además de los polímeros, la incorporación de plastificantes (como el polietilenglicol y la glicerina) a estos films proporciona una notable mejoría en su manejo y flexibilidad, lo cual contribuye a una mayor aceptación y también a una mayor adherencia de la paciente al tratamiento.

2. Introducción y antecedentes

La vagina es un elemento muy importante del aparato reproductor femenino. Se trata de un elemento fibromuscular de unos 7 - 10 centímetros de largo formado por tres capas: la externa o serosa, la intermedia o muscular, y la interna o mucosa (1, 2).

Entre sus características fisiológicas se encuentran la actividad enzimática, la secreción vaginal, el pH ácido y la presencia de microflora. En lo que se refiere a la actividad enzimática, en la vagina las enzimas mayoritarias son las aminopeptidasas y la lisozima. Su actividad es considerablemente menor que en el caso de las enzimas del tracto gastrointestinal, lo que provoca una menor degradación de los principios activos que se administren por esta vía (2). La secreción o el fluido vaginal actúa como una barrera de protección que cubre el epitelio y protege de la entrada de patógenos a tejidos más profundos, facilitando su expulsión (1, 3). Sus características varían en función de distintos factores tales como: momento del ciclo menstrual, el embarazo o la edad (3). Además, la vagina presenta un pH ácido (3,5 – 4,5) debido a que, en la capa más interna, la mucosa, se libera glicógeno procedente de las células del epitelio. Éste es convertido primero en glucosa y después en ácido láctico por acción de las bacterias de la flora, principalmente los lactobacilos (1, 2, 4). Por último, la microflora vaginal contiene bacilos y cocos tanto gram positivos como gram negativos, así como anaerobios y aerobios. Sin embargo, si el tejido está sano y bien oxigenado, los microorganismos predominantes son aerobios, si bien su presencia puede variar en función de la edad, la menarquia, el momento del ciclo menstrual, el embarazo o la menopausia y la presencia de infecciones (3). Todos estos son factores que influirán en la formulación de sustancias activas, así como en su liberación y absorción (1, 2).

La vagina constituye una vía de administración con gran potencial para la liberación de fármacos tanto para su actuación local como para su absorción sistémica (1). La presencia de un epitelio rugoso permite la posibilidad de colocación de formas farmacéuticas y el aumento de la superficie, mejorando la absorción del fármaco (2). La absorción de los fármacos administrados vía vaginal se produciría por difusión pasiva y, en menor medida, por transporte activo (5).

Entre las ventajas que presenta frente a otras vías de administración, se encuentran un menor efecto de primer paso y otras posibles interferencias gastrointestinales con la

absorción, en comparación con la vía oral, ya que la actividad enzimática en esta zona es considerablemente menor. Además, tiene una gran área permeable con rica vascularización, lo cual favorece la absorción de sustancias activas administradas por esta vía (1). Sin embargo, existen algunos inconvenientes con respecto a esta vía, tales como la especificidad de género, la irritación local, la higiene personal o la influencia del acto sexual (5).

Actualmente existen gran cantidad de formas farmacéuticas destinadas a su administración vía vaginal, como son: pomadas y espumas, geles, comprimidos, supositorios, anillos, tampones, óvulos... (1). Todas ellas han sido utilizadas con fines anticonceptivos o para tratar infecciones vaginales, al liberar antibióticos, antifúngicos, antivirales, espermicidas... (5).

Una forma farmacéutica de administración vaginal debería permitir el mantenimiento de un pH óptimo para el epitelio vaginal, así como la distribución homogénea del fármaco. Además, debería ser fácil de aplicar y permanecer en la vagina durante un periodo largo de tiempo. Por último, se desearía una compatibilidad con otros fármacos administrados simultáneamente (2). Sin embargo, estas formulaciones presentan distintos inconvenientes, como son la eficacia terapéutica limitada, debido a la rápida y no controlada liberación del principio activo de la forma farmacéutica. Además, generalmente presentan escasa capacidad mucoadhesiva, un bajo tiempo de permanencia, o incluso fugas, lo que lleva a una baja adherencia por parte del paciente y a una pérdida de los efectos terapéuticos (1, 6). De hecho, uno de los elementos más importantes en este contexto es el fluido o las secreciones vaginales, ya que pueden provocar, en primer lugar, una dilución del fármaco y la alteración de su disolución. Por otro lado, algunos de sus componentes pueden interferir con su actividad mediante su desestabilización o mediante uniones no específicas. La presencia de secreciones también afecta a la bioadhesión y al tiempo de permanencia del fármaco en la zona de administración (3).

El desarrollo de formulaciones de administración vaginal está siendo ampliamente investigado con el objetivo de obtener terapias preventivas del VIH y otras enfermedades de transmisión sexual (1).

3. Objetivos

El objetivo de este trabajo es el estudio de los films mucoadhesivos de administración vaginal, para conocer de forma detallada los polímeros y plastificantes empleados para su formulación.

4. Metodología

Para la realización de este trabajo se ha procedido a la búsqueda bibliográfica de artículos científicos relacionados con las formulaciones de administración vaginal y, más concretamente, con los films de administración vaginal y sus componentes. Esta búsqueda de información se llevó a cabo utilizando mayoritariamente la base de datos PubMed. Asimismo, se trató de incluir bibliografía actual. Tras seleccionar y estudiar los artículos científicos encontrados, se extrajo, sintetizó y comparó la información dada, que después se ha incluido en este trabajo. También se ha empleado Google Scholar y consultado otras páginas webs oficiales, como la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) o la del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida (ONUSIDA).

En primer lugar, se buscó información acerca de cuestiones generales del trabajo, como son la vía vaginal y las formulaciones actualmente empleadas mediante esta vía. Después la búsqueda se centró más concretamente en los films, haciendo especial hincapié en los polímeros y plastificantes necesarios para obtener films mucoadhesivos de administración vaginal.

Por último, para la gestión de la bibliografía se empleó el programa EndNote, que permite citar de manera sencilla los artículos empleados en este trabajo.

5. Resultados y discusión

Sistemas mucoadhesivos

En los últimos años, se ha puesto especial interés en el desarrollo de nuevos sistemas de liberación controlada, los cuales, después de una única dosis, alcanzan la concentración terapéutica del fármaco y la mantienen durante un periodo de tiempo. Muchos de estos sistemas se basan en la utilización de polímeros mucoadhesivos (7).

Los sistemas mucoadhesivos surgieron para dar respuesta a la necesidad de administración local de principios activos en un lugar determinado en el cuerpo humano, como la cavidad bucal, nasal, el recto o la vagina (6). En nuestro caso, la formulación debería adherirse a la mucosa vaginal para conseguir el contacto entre el fármaco y el tejido diana, durante un periodo de tiempo lo suficientemente largo, evitando la expulsión del sistema (8).

Mucoadhesión

La bioadhesión ha sido definida como la unión de macromoléculas naturales o sintéticas a una superficie biológica mediante fuerzas interfaciales durante un tiempo lo suficientemente prolongado. Un caso particular es la mucoadhesión, en la que la superficie biológica o tejido estaría cubierto de mucus (5). En nuestro contexto, la mucoadhesión se trata de una interacción entre la forma farmacéutica y el mucus o la membrana mucosa de la vagina (4).

Las mucosas son membranas presentes en distintas partes del organismo, como el tracto gastrointestinal o el tracto respiratorio. Consisten en una capa de tejido conectivo, sobre la cual se sitúa una capa epitelial. La capa epitelial normalmente presenta en su superficie una capa de mucus. El mucus es una sustancia viscosa que actúa como revestimiento de protección en contacto con el medio externo y permite la hidratación continua del epitelio. Está compuesto generalmente de mucinas, glicoproteínas, lípidos, sales inorgánicas y, mayoritariamente, agua (95%). Sus principales funciones son las de protección y lubricación de la superficie sobre la cual se encuentran (9).

Las mucinas juegan un papel muy importante en la mucoadhesión. Se trata de glicoproteínas altamente glicosiladas secretadas en el mucus. Mediante la unión no covalente de las distintas subunidades, dan lugar a estructuras capaces de incorporar gran cantidad de agua, formando una capa viscoelástica que protege la capa mucosa. La mucoadhesión se consigue normalmente mediante la incorporación de polímeros específicos a la formulación que interaccionan con estas mucinas (4, 10).

Existen distintas teorías acerca de cómo ocurre la mucoadhesión. El mecanismo general se divide en dos pasos: la etapa de contacto y la etapa de consolidación. En la primera etapa, la de contacto, se produce el contacto entre la superficie o el polímero mucoadhesivo y el mucus de la membrana. En este punto, la formulación se iría

hidratando y extendiendo (4). A medida que el polímero se va hidratando, incrementa la movilidad de sus cadenas y la interpenetración en la mucosa (6). En la etapa de consolidación, se produce el fortalecimiento de la unión entre el polímero o la superficie mucoadhesiva y la mucina, a través de fuerzas de van der Waals e interacciones electrostáticas y enlaces de hidrógeno o covalentes (4, 9).

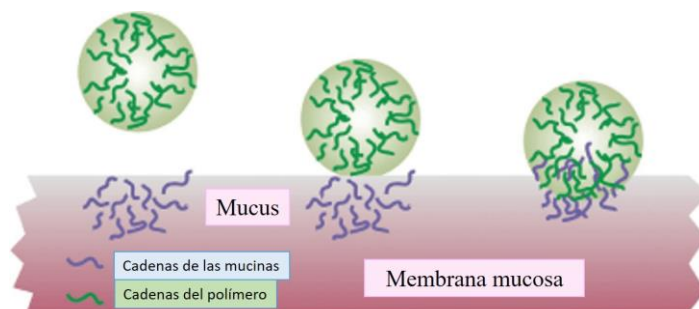


Figura 1. Esquema del mecanismo de la mucoadhesión. Figura tomada y modificada del trabajo de Carvalho et al (11).

Factores que afectan a la mucoadhesión

Peso molecular: el poder mucoadhesivo de los polímeros se incrementa a medida que lo hace el peso molecular. Debe ser lo suficientemente alto para permitir una buena cohesión, pero lo suficientemente bajo como para permitir la hidratación y el entrecruzamiento con las mucinas.

Entrecruzamiento: a medida que incrementa el entrecruzamiento, la difusión del agua en la matriz del polímero se dificulta, provocando una hidratación más deficiente del polímero y por tanto disminuyendo el contacto entre polímero y mucus. El entrecruzamiento está determinado por el tamaño de poro, el número y peso molecular de los polímeros y la densidad del entrecruzamiento.

Flexibilidad: es deseable que el polímero tenga la flexibilidad suficiente para permitir el contacto con la superficie mucosa. En general, cuanto mayor sea la flexibilidad del polímero, mayor difusión se producirá hacia el mucus.

Presencia de grupos funcionales: los polímeros deben poseer grupos funcionales capaces de formar enlaces de hidrógeno con las mucinas, tales como carboxilo (COOH), hidroxilo (OH), amina (NH₂) y sulfato (SO₄H). También pueden establecerse interacciones electrostáticas o hidrófobas con los residuos de carbohidratos.

Hidratación: es necesario que el polímero tenga una adecuada capacidad de hidratación para conseguir mucoadhesión. Un exceso de hidratación podría disminuir la capacidad mucoadhesiva del polímero y de retención.

Carga: polímeros con cargas negativas o positivas presentan una mayor capacidad de mucoadhesión. El pH de la membrana influye en la mucoadhesión, ya que determina las formas ionizadas o no ionizadas de los polímeros.

Concentración: en general, una mayor concentración del polímero se traduce en una mejor adhesión, debido a la mayor penetración del polímero en la capa mucosa, ya que mayor número de cadenas o grupos funcionales estarán disponibles para interactuar con la mucosa. Sin embargo, para cada polímero existe una concentración crítica a partir de la cual las interacciones reducen drásticamente por el exceso de cadenas funcionales.

La mucoadhesión ha sido desarrollada en el ámbito de las formulaciones farmacéuticas como alternativa para lograr la liberación del principio activo en un lugar determinado, gracias a la incorporación de polímeros mucoadhesivos en la formulación (10).

Entre los requisitos esenciales de las formulaciones mucoadhesivas, se encuentran el pequeño tamaño y la flexibilidad, con el fin de conseguir la aceptación por parte del paciente. Además, deben administrarse mediante una aplicación sencilla, tener una superficie suave, tener buenas propiedades mucoadhesivas, poder contener una gran cantidad de principio activo, proporcionar una liberación controlada de la sustancia activa, largo tiempo de residencia y ser inocuas y no causar irritación.

Los sistemas mucoadhesivos de administración vaginal presentan varias ventajas en comparación con las formas tradicionales. En primer lugar, estas formulaciones bioadhesivas se localizan en el mismo lugar donde se administran, mejorando considerablemente la biodisponibilidad del fármaco. También se minimiza el efecto del primer paso consiguiéndose así altos niveles del fármaco en el lugar diana y reduciendo así la cantidad de fármaco necesario para conseguir niveles terapéuticos. Además, al ser mucoadhesivos proporcionan un contacto íntimo de la formulación con la superficie de biológica, prolongando el tiempo de permanencia del fármaco en el lugar de administración y así facilitando la disminución de la frecuencia de administración. La mucoadhesión es imprescindible para evitar la expulsión de la formulación y conseguir el mantenimiento de los niveles farmacoterapéuticos en el lugar de administración, a la

par que reduce los efectos adversos derivados de dosis sucesivas (1, 8, 9). En definitiva, con las formulaciones mucoadhesivas se consigue una liberación del principio activo de una forma más controlada y más progresiva en el tiempo (1).

Films vaginales

Los films vaginales son formulaciones generalmente cuadradas o rectangulares y con dimensiones variables (5 – 10 cm). Poseen una superficie suave y homogénea y no necesitan aplicador, pudiendo doblarse para su administración. (5). Combinan la tecnología de formas sólidas, ya que permiten una dosificación exacta y son más resistentes a la contaminación microbiológica; y de formas semisólidas como los geles, ya que después de su hidratación en los fluidos vaginales, la forma sólida se convierte en un gel que cubre la mucosa (5).

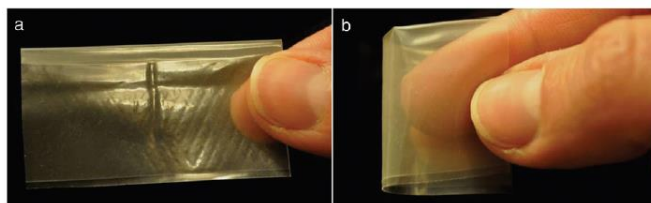


Figura 2. Ejemplo de film de administración vaginal (5)

Se trata de un sistema de liberación de fármacos, que se disuelve o dispersa rápidamente una vez puesto en contacto con el fluido vaginal para liberar las sustancias activas que contiene. Está diseñado para formar un gel viscoso y bioadhesivo tras su contacto con un fluido (5).

Los films vaginales han sido comercializados principalmente como espermicidas, si bien su poder anticonceptivo es menor que los métodos hormonales, los preservativos o los dispositivos intrauterinos. El más conocido es el VCF (*Vaginal Contraceptive Film*), comercializado actualmente en los Estados Unidos. Contiene una base polimérica de alcohol polivinílico y nonoxinol-9, un agente espermicida (5).

Preparación del film

El proceso de preparación de un film comienza con la disolución o la dispersión de la sustancia activa y los excipientes necesarios para la formación del film en un solvente adecuado, mediante el mezclado o la homogeneización. Este paso puede provocar la inclusión de burbujas de aire en la dispersión, que se pueden eliminar por centrifugación o sonicación. A continuación, esta masa se dispone sobre una superficie plana para

conseguir una distribución homogénea de la misma. La masa se deja reposar con el fin de que se vaya secando. Se puede realizar a temperatura ambiente o proporcionar una fuente de calor para acelerar el proceso. Una vez seca, esta masa se corta en las proporciones adecuadas para conseguir los distintos films. También se pueden utilizar moldes individuales donde verter la masa. Por último, los films se envasan y empaquetan para su almacenamiento hasta su uso.

En función de su velocidad de disolución se pueden distinguir films de rápida desintegración (liberación rápida de moléculas o partículas), films de desintegración media, y films sin capacidad de desintegración, que pueden ser combinados con films de rápida desintegración para controlar el tiempo de permanencia (5).

Ventajas

En comparación con los geles u otras formas farmacéuticas, los films resultan más fáciles de aplicar, lo cual lleva al aumento de la aceptación por parte del paciente. Son inodoros, incoloros, suaves, flexibles y sin esquinas o bordes que dificulten su aplicación (5). Además, su coste de producción es menor e incrementan el tiempo de permanencia del fármaco y su estabilidad. Su pequeño tamaño y la ausencia de aplicador para su administración hacen que sean más fáciles de almacenar y manejar. También presentan una alta estabilidad a altas temperaturas y condiciones de humedad.

Los films poliméricos están siendo cada vez más estudiados para el desarrollo de formas farmacéuticas. Es necesario tener en cuenta la seguridad de la formulación, en lo que se refiere a osmolaridad, pH y todas las características del gel obtenido después de la hidratación del film en la vagina. También se debe considerar si el film se va a administrar a corto plazo, para el tratamiento de infecciones u otras condiciones agudas, o a largo plazo (microbiocidas y prevención) (3, 5, 8).

Los films deben reunir unas características concretas que hagan que estas formulaciones mejoren la adherencia por parte de la paciente, así como el mantenimiento del sistema en la vagina por un periodo de tiempo prolongado (8).

Evaluación fisicoquímica de los films

Tras la obtención del film, es necesario realizar su evaluación fisicoquímica para comprobar que cumple todas las características deseables, las cuales se presentan a

continuación:

- *Caracteres organolépticos*: apariencia, olor, color y textura.
- *Uniformidad de peso y uniformidad de contenido*.
- *Espesor*.
- *Resistencia al doblamiento*: se refiere al número de veces que el film puede ser doblado sobre sí mismo antes de romperse.
- *Fuerza del film*: se determina utilizando un analizador de texturas, calculando la fuerza por unidad de área necesaria para romper el film.
- *pH de la superficie*.
- *Viscosidad y pH del polímero dispersado*.
- *Comportamiento de hinchamiento*.
- *Cantidad de fármaco retenido* en la mucosa vaginal por un periodo de tiempo (por ejemplo, 8 horas).
- *Morfología*.
- *Contenido en agua*.
- *Capacidad de bioadhesión y retención*: se realiza utilizando un analizador de texturas. Se dispone una muestra de vagina (vaca, oveja...) y se pone en contacto con el film para que se produzca la adhesión. Se mide la fuerza necesaria para despegar el film de la mucosa.
- *Estudios de estabilidad y de citotoxicidad* (5, 6, 8).

Polímeros

Se han estudiado distintos polímeros bioadhesivos para su empleo en superficies mucosas como la cavidad bucal (8). Serán aquellos polímeros con un elevado número de grupos funcionales, como grupos hidroxilo o caboxilato (4).

Estos polímeros son capaces de hincharse de manera rápida y eficaz al incorporarlos a un ambiente acuoso, permitiendo una liberación controlada del fármaco (7). El diseño racional incluye el estudio de los vehículos de la formulación que consigan una optimización de la adhesión del tiempo que el sistema permanece adherido a la mucosa (7).

El tipo de polímero y su peso molecular tienen influencia directa en propiedades del film tales como la fuerza mecánica o el tiempo de desintegración. Lo ideal sería que los

polímeros tuvieran tanto propiedades mucoadhesivas como de formación de films. Además, algunos de estos polímeros presentan actividad microbiciada (5). Los requisitos principales que deben tener son biocompatibilidad, inocuidad y ser económicos (10).

A continuación, se muestra una tabla con algunos ejemplos de polímeros bioadhesivos:

Tabla 1. Ejemplos de polímeros clasificados según su capacidad de adhesión (modificada del trabajo de Rodríguez I.C. et al (12))

Bueno o excelente	Ácido poliacrílico y derivados Alginato sódico Carbopol Carboximetilcelulosa e hidroxietilcelulosa Carragenano
Mediano	Goma de karaya Hidroxipropilcelulosa Gelatina
Pobre	Acacia Ácido algínico Agar-agar Pectina Dextranos

POLÍMEROS NATURALES

Carragenano: polisacárido sulfatado natural obtenido a partir de algas rojas (*Rhodophyta*). Está formado por unidades de galactosa y anhidrogallactosa unidas por enlaces $\alpha(1\rightarrow3)$ y $\beta(1\rightarrow4)$. Existen tres tipos de carragenanos en función de la densidad de grupos sulfatos que tengan ($\kappa < \iota < \lambda$), los cuales proporcionan una carga negativa a la estructura y afectan a la densidad de carga y a su solubilidad.

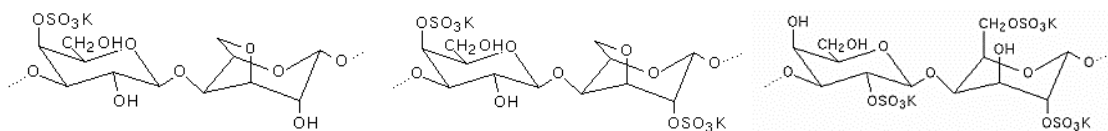


Figura 3. Unidades de repetición de los distintos carragenanos: kappa-carragenano (izquierda), iota-carragenano (centro) y lambda carragenano (derecha)

Se trata de un polímero biocompatible, estable en un intervalo amplio de pH, de bajo coste y ampliamente disponible. Se ha utilizado con distintos fines en la industria alimentaria, como agente gelificante, en cosmética, ingeniería tisular y como biomateriales en la industria farmacéutica (13, 14).

Constituye un excipiente de elevado interés en el desarrollo de sistemas de liberación controlada, ya que es posible su conjugación con otros polímeros para lograr un mayor control de la liberación. Además, tiene propiedades antitumorales, inmunomoduladoras y protectora frente a infecciones (13). De hecho, los carragenanos se han estudiado como agentes protectores frente al VIH, ya que se unen a la superficie del virus e inhiben su adhesión a las células y su infección. Un estudio demostró que la combinación de carragenano y nonoxinol-9 prevenía de manera eficaz la infección del herpesvirus tipo 2, similar al VIH (7).

Pectina. La pectina es un carbohidrato presente en la pared celular de las plantas. Su eje estructural se basa en unidades de ácido galacturónico unidas por enlaces $\alpha(1\rightarrow4)$, interrumpidas aleatoriamente por unidades de ramnosa con enlaces $\alpha(1\rightarrow2)$. Se ha utilizado en la industria alimentaria y también en la industria farmacéutica, como parte de sistemas de liberación de fármacos y como polisacárido mucoadhesivo. Su estructura es rica en grupos carboxilo, lo que posibilita la interacción con los grupos hidroxilo de la mucosa de la vagina (15). Baloglu *et al* evaluaron las propiedades de hasta dieciséis combinaciones distintas de polímeros. La formulación mucoadhesiva con mayor fuerza de adhesión a la vagina, capacidad de hinchamiento y adecuado pH fue aquella resultante de la combinación de carbopol 934 y pectina en proporción 2:1 (16).

Quitano. Se trata de un polímero policatiónico natural biocompatible, biodegradable e inocuo. Se obtiene principalmente de la desacetilación de la quitina, derivada de exoesqueletos de crustáceos. Su estructura se basa en unidades de glucosamina y N-acetilglucosamina, distribuidas aleatoriamente.

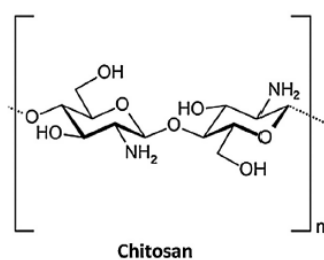


Figura 4. Estructura básica del quitano (17)

Se ha utilizado ampliamente en medicina e industria. Concretamente, es el polisacárido de origen marino más ampliamente utilizado en aplicaciones biomédicas, por ejemplo, en el desarrollo de membranas, films y matrices en ingeniería tisular y medicina regenerativa. Además, se ha empleado como excipiente en formulaciones farmacéuticas

debido a la presencia en su estructura de cargas positivas y de grupos funcionales, que hacen de él un polímero mucoadhesivo.

Las características de liberación de los vehículos de quitosano dependerán básicamente de la morfología, tamaño, densidad y entrecruzamiento del mismo, así como de las propiedades fisicoquímicas del principio activo (13). La presencia de grupos hidroxilo (OH) y amino (NH₂) posibilitan la formación de enlaces de hidrógeno, lo cual es esencial para la mucoadhesión. También se pueden establecer interacciones electrostáticas. Además, existe la posibilidad de incorporar grupos funcionales a su estructura para adaptarse a los requerimientos farmacéuticos. Por ejemplo, la incorporación de grupos tiol se traduce en la capacidad de formar enlaces covalentes con las cisteínas de la mucosa, mejorando las propiedades mucoadhesivas a la par que se mantiene su biodegradabilidad (7, 10).

Almidón. Es un polímero compuesto por unidades de glucosa, que forman la amilosa (20 – 30%) y la amilopectina (70 – 80%). Se trata de uno de los polímeros más abundantes en la naturaleza, empleado en la industria alimentaria, textil o farmacéutica. Al ser biocompatible, biodegradable, inocuo y económico, ha tenido especial interés como excipiente en las formulaciones farmacéuticas (18). Por ejemplo, se han estudiado hidrogeles mucoadhesivos vaginales a base de almidón, combinado con otros polímeros biodegradables, para su aplicación en medicina, por su capacidad de hinchamiento, biocompatibilidad y biodegradabilidad (19). Otro estudio desarrolló microesferas bioadhesivas de almidón para la administración vaginal de insulina (7).

Ácido hialurónico y derivados: el ácido hialurónico es un polisacárido lineal muy abundante en nuestro organismo, ya que es un componente principal de la matriz extracelular. Está formado por unidades de disacáridos repetidas de ácido glucurónico y N-acetilglucosamina unidas por enlaces $\beta(1\rightarrow3)$ y $\beta(1\rightarrow4)$ (7, 13). Sus propiedades mucoadhesivas se han atribuido reciente y principalmente a la capacidad de interpenetración con las cadenas de las mucinas (20). Se ha estudiado su uso para el desarrollo de microesferas de ésteres de hialuronato como sistemas de liberación de administración vaginal de calcitonina (7, 13).

Alginato sódico: es un polisacárido natural obtenido a partir de las algas marrones (*Laminaria* principalmente). Su estructura se basa en los monómeros de L-guluronato y

D-manuronato, que se disponen en bloques homogéneos o mixtos (21). Las propiedades del alginato dependerán de la proporción relativa de los tres tipos de bloques (22).

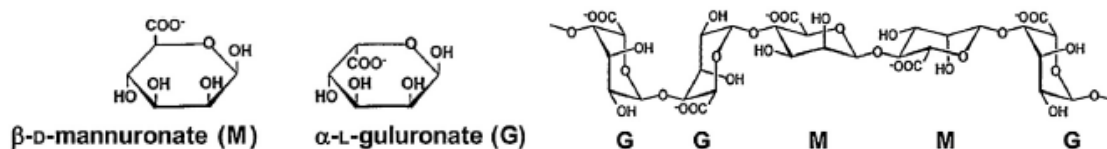


Figura 5. Unidades de repetición y ejemplo de estructura del alginato sódico (22)

Se trata de un polímero biocompatible, de alta disponibilidad y bajo coste, utilizado muy frecuentemente en la industria alimentaria y de bebidas, así como en la industria textil o la industria del papel (22). Además, tiene gran relevancia en biomédica para el desarrollo de sistemas de liberación controlada, como estabilizante (13). Es de especial interés en nuestro contexto ya que es capaz de formar films y estructuras fibrosas en su estado sólido (22).

Gelatina. La gelatina se utilizó en las primeras formulaciones vaginales, por lo que éstas pueden considerarse las primeras formas farmacéuticas mucoadhesivas (7). Se utilizaba en tampones que contenían progesterona, empleadas en los procedimientos de fecundación *in vitro* (23).

POLÍMEROS SINTÉTICOS

Derivados de celulosa. Entre los derivados de celulosa se encuentran la metilcelulosa (MC), la hidroxietilcelulosa (HEC), la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), la carboximetilcelulosa sódica (NaCMC)... que han sido estudiados para sistemas de liberación de fármacos vía vaginal. En muchos estudios los derivados celulósicos se han comparado con los poliacrilatos. Un estudio comparó óvulos vaginales de clotrimazol, que incluían en su composición polímeros bioadhesivos: policarbófilo, HPMC e hialuronato de sodio. Se observó que los óvulos permanecían en la vagina durante días sin causar efectos tóxicos o cambios fisiológicos, incrementando el tiempo de residencia del fármaco (7). La hidroxietilcelulosa y la hidroxipropilcelulosa han sido evaluadas como polímeros mucoadhesivos en films de administración vaginal de poliestirensulfonato sódico como nuevo agente anticonceptivo (23).

Poliacrilatos: los derivados del ácido acrílico han sido empleados como polímeros mucoadhesivos en gran cantidad de preparaciones vaginales. Presentan excelentes

características bioadhesivas debido a la capacidad de crear enlaces de hidrógeno estables con las mucinas (7, 10). Los más conocidos son el policarbófilo y el Carbopol®. El policarbófilo es insoluble en agua, pero tiene una gran capacidad de hinchamiento, lo que favorece la interpenetración con la capa mucosa y la posibilidad de liberación controlada del principio activo (10). Además, ha sido empleado en geles para combatir la sequedad vaginal en mujeres postmenopáusicas gracias a que incrementa el riego sanguíneo en el tejido. El carbopol también incrementa la hidratación del tejido, y además mantiene la forma de los films en la zona vaginal. Además, se ha visto que es capaz de unirse a los linfocitos localizados en la vagina, siendo de especial interés en la profilaxis del Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (23).

POLÍMEROS DE SEGUNDA GENERACIÓN

Lectinas. Las lectinas son proteínas con un papel clave en el reconocimiento celular. Tienen la capacidad de unirse de manera específica a residuos de carbohidratos, tras lo cual pueden permanecer en la membrana celular, o bien ser endocitadas. Constituirían una alternativa que permitiría no sólo la liberación localizada de la sustancia activa, sino también de manera controlada. Sin embargo, muchas de ellas son tóxicas o inmunogénicas y tampoco se conoce con claridad los efectos que puede tener su exposición a largo plazo. Además, los anticuerpos formados frente a ellas podrían bloquear las interacciones con la mucosa epitelial y, por tanto, la liberación (10).

Polisacáridos sulfatados. Son polímeros de segunda generación, derivados de polímeros mucoadhesivos como los comentados anteriormente, cuya estructura química ha sido modificada químicamente para incorporar grupos tiol. La presencia de estos grupos favorece la formación de enlaces covalentes con las zonas ricas en cisteína de la mucosa, prolongando el tiempo de residencia de la formulación e incrementando la biodisponibilidad del fármaco. Por ejemplo, las propiedades mucoadhesivas del quitosano cuando se recombina con el ácido tioglicólico se incrementaron hasta diez veces. Estas modificaciones contribuyen a la estabilización de la formulación, ya que son menos susceptibles a cambios de pH o fuerza iónica. Normalmente, al incorporar polímeros tiolados se busca una liberación controlada de la sustancia activa, ya que se incrementa la rigidez y el entrecruzamiento de la estructura (10).

Además, los tiómeros son capaces de formar enlaces covalentes con determinadas enzimas, actuando como inhibidores de las mismas, lo cual lleva a un incremento de la biodisponibilidad del fármaco si éste se viera afectado por su presencia (23). También se ha observado que algunos polisacáridos sulfatados son potentes inhibidores del VIH-1 y otros virus en cultivo celular: son capaces de inhibir o evitar la replicación viral en cultivo celular a bajas concentraciones sin causar toxicidad. Esto se debe a su poder inhibitorio de la unión célula-célula, lo que hace de ellos un agente protector frente al VIH (7).

Plastificantes

Los plastificantes se utilizan con bastante frecuencia en la fabricación de distintas formas farmacéuticas como los films. Su función primordial es la de mejorar la flexibilidad de la formulación, así como su manejo y distensibilidad. Son compuestos capaces de minimizar la tensión de deformación, dureza, densidad, viscosidad y carga electrostática de los polímeros, mientras que incrementan su flexibilidad y resistencia a la fractura (24). También proporcionan una textura adecuada del film, manteniendo su integridad y evitando grietas.

En función de sus características (estructura química, peso molecular y grupos funcionales), los polímeros a los que acompañen tendrán propiedades distintas. Los más utilizados son la glicerina y el polietilenglicol, o la mezcla de ambos (5).

Polietilenglicol (PEG). Existen distintos tipos de PEG comercializados en función de su peso molecular (PEG400, PEG4000, PEG6000...), con la siguiente estructura general: $\text{HO-CH}_2\text{-[CH}_2\text{-O-CH}_2\text{]}_n\text{-CH}_2\text{-OH}$ (25). El polietilenglicol es un excipiente muy utilizado en la formulación de supositorios, óvulos, preparaciones tópicas, comprimidos... y también como plastificante, por ejemplo, en la preparación de hidrogeles como sistemas de liberación controlada. Los distintos polietilenglicoles son inocuos, no inmunogénicos y solubles en agua (26).

Glicerina. Se trata de un agente utilizado como lubricante y como emoliente. Se emplea, entre otras, en gran variedad de formas tópicas y cosméticas, y como plastificante en la fabricación de cápsulas (27)

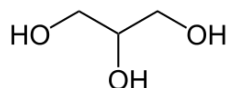


Figura 6. Estructura química de la glicerina

Sorbitol. Se trata de un excipiente de declaración obligatoria, ya que no se considera seguro para diabéticos. Se emplea en distintas formas farmacéuticas tales como formulaciones tópicas, emulsiones y soluciones orales. También tiene propiedades plastificantes, aprovechadas en la fabricación de cápsulas y comprimidos (28).

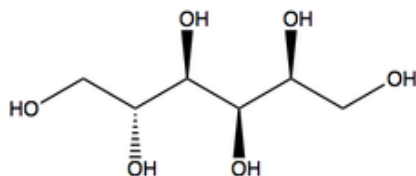


Figura 7. Estructura química del sorbitol.

Aplicaciones

Los films de administración vaginal han sido muy empleados como vehículos de antimicrobianos para el tratamiento de infecciones vaginales. Sin embargo, su interés en el contexto de la profilaxis de la infección por el VIH se ha visto incrementado en los últimos años.

En el año 2015 se cifra que el número de personas que se infectaron con el VIH fue de 2,1 millones a nivel mundial. A pesar de los avances en la terapia antirretroviral, el VIH continúa transmitiéndose por todo el mundo. En el año 2015, 36,7 millones de personas conviven con el virus (29). Dirigiendo nuestra mirada de manera más concreta al continente africano, las mujeres en estas zonas tienden a ser más vulnerables a la infección por el VIH debido a la alta prevalencia de sexo no consentido, el no uso de preservativos o el desconocimiento del comportamiento por parte de sus parejas. En este contexto, nuevas formulaciones como los films se están desarrollando para la prevención de enfermedades de transmisión sexual y del VIH. Por ejemplo, Akil y sus colaboradores crearon un film con dapivirina como sustancia activa, formulado con alcohol polivinílico, HPMC, polietilenglicol, propilenglicol y glicerina. Se llevó a cabo su caracterización fisicoquímica, y la acción microbicida frente al VIH se demostró en modelos tanto *in vitro* como *ex vivo*. Actualmente se encuentra en ensayos clínicos en fase I para determinar su seguridad (5).

6. Conclusiones

- I. Los films son formas farmacéuticas relativamente nuevas que presentan numerosas ventajas, fundamentalmente gracias a los polímeros mucoadhesivos que se incorporan en su formulación.
- II. Los polímeros mucoadhesivos permiten un mayor tiempo de permanencia del film en el lugar de administración, lo cual favorece la liberación sostenida del principio activo y el mantenimiento de sus niveles para mejorar la eficacia.
- III. El uso de plastificantes en estas formulaciones mejora considerablemente sus características, destacando la mejora en la flexibilidad del film y su manejo, lo que facilita su aplicación y favorece la aceptación y adherencia por parte de la paciente.
- IV. Los films mucoadhesivos de administración vaginal constituyen una alternativa a desarrollar para la profilaxis de la infección por el VIH, ya que serían vehículos de sustancias activas capaces de impedir la infección.

7. Bibliografía

1. Dobaria N, Mashru R, Vadia NH. Vaginal drug delivery systems: A Review of Current Status. East and Central African Journal of Pharmaceutical Sciences. 2007;10:3-13.
2. Chinmaya Keshari Sahoo PKN, Deepak Kumar Sarangi, Tanmaya Keshari Sahoo. Intravaginal Drug Delivery System: An Overview. American Journal of Advanced Drug Delivery. 2013.
3. Rohan LC, Sassi AB. Vaginal drug delivery systems for HIV prevention. Aaps j. 2009;11(1):78-87.
4. Caramella CM, Rossi S, Ferrari F, Bonferoni MC, Sandri G. Mucoadhesive and thermogelling systems for vaginal drug delivery. Advanced Drug Delivery Reviews. 2015;92:39-52.
5. Machado RM, Palmeira-de-Oliveira A, Martinez-De-Oliveira J, Palmeira-de-Oliveira R. Vaginal films for drug delivery. Journal of pharmaceutical sciences. 2013;102(7):2069-81.
6. Kawarkhe S, Poddar SS. Designing of the mucoadhesive intravaginal spermicidal films. Indian J Pharm Sci. 2010;72(5):652-5.
7. Valenta C. The use of mucoadhesive polymers in vaginal delivery. Advanced Drug Delivery Reviews. 2005;57(11):1692-712.
8. Dobaria NB, Badhan AC, Mashru RC. A novel itraconazole bioadhesive film for vaginal delivery: design, optimization, and physico-dynamic characterization. AAPS PharmSciTech. 2009;10(3):951-9.
9. Boddupalli BM, Mohammed ZN, Nath RA, Banji D. Mucoadhesive drug delivery system: An overview. J Adv Pharm Technol Res. 2010;1(4):381-7.
10. Andrews GP, Laverty TP, Jones DS. Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2009;71(3):505-18.
11. Carvalho FC, Bruschi ML, Evangelista RC, Gremião MPD. Mucoadhesive drug delivery systems. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2010;46:1-17.
12. Rodríguez ICC, A.; Salem, I.I. Bioadhesive delivery systems. Ars Pharmaceutica. 2000;41:115-28.

13. Cardoso MJ, Costa RR, Mano JF. Marine Origin Polysaccharides in Drug Delivery Systems. *Marine drugs*. 2016;14(2).
14. Liu J, Zhan X, Wan J, Wang Y, Wang C. Review for carrageenan-based pharmaceutical biomaterials: Favourable physical features versus adverse biological effects. *Carbohydrate Polymers*. 2015;121:27-36.
15. Villanova JCO, Ayres E, Oréfice RL. Design, characterization and preliminary in vitro evaluation of a mucoadhesive polymer based on modified pectin and acrylic monomers with potential use as a pharmaceutical excipient. *Carbohydrate Polymers*. 2015;121:372-81.
16. Baloglu E, Özyazıcı M, Hızarcıoğlu SY, Karavana HA. An in vitro investigation for vaginal bioadhesive formulations: bioadhesive properties and swelling states of polymer mixtures. *Il Farmaco*. 2003;58(5):391-6.
17. LogithKumar R, KeshavNarayan A, Dhivya S, Chawla A, Saravanan S, Selvamurugan N. A review of chitosan and its derivatives in bone tissue engineering. *Carbohydrate Polymers*. 2016;151:172-88.
18. Karaki N, Aljawish A, Humeau C, Muniglia L, Jasniewski J. Enzymatic modification of polysaccharides: Mechanisms, properties, and potential applications: A review. *Enzyme and Microbial Technology*. 2016;90:1-18.
19. Gök MK, Özgümüş S, Demir K, Cirit Ü, Pabuccuoğlu S, Cevher E, et al. Development of starch based mucoadhesive vaginal drug delivery systems for application in veterinary medicine. *Carbohydrate Polymers*. 2016;136:63-70.
20. Walicova V, Gajdziok J, Gajdosova M, Vetchy D. The influence of hyaluronan addition on thickness, weight, uniformity of mass and water content of mucoadhesive films. *Ceska a Slovenska farmacie : casopis Ceske farmaceuticke spolecnosti a Slovenske farmaceuticke spolecnosti*. 2016;65(3):94-8.
21. Tonnesen HH, Karlsen J. Alginate in drug delivery systems. *Drug development and industrial pharmacy*. 2002;28(6):621-30.
22. Tavassoli-Kafrani E, Shekarchizadeh H, Masoudpour-Behabadi M. Development of edible films and coatings from alginates and carrageenans. *Carbohydrate Polymers*. 2016;137:360-74.
23. Gupta S, Gabrani R, Ali J, Dang S. Exploring novel approaches to vaginal drug delivery. *Recent patents on drug delivery & formulation*. 2011;5(2):82-94.
24. Vieira MGA, da Silva MA, dos Santos LO, Beppu MM. Natural-based plasticizers and biopolymer films: A review. *European Polymer Journal*. 2011;47(3):254-63.
25. Gullapalli RP, Mazzitelli CL. Polyethylene glycols in oral and parenteral formulations—A critical review. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015;496(2):219-39.
26. Acofarma. Polietilenglicol 400/4000/6000. Fichas de información técnica [Fecha de acceso: Enero 2017] Disponible en: http://www.acofarma.com/admin/uploads/descarga/4517-75062ecea9c08aa6208d5f53e63a779ab0058c4a/main/files/Polietilenglicol_400_4000_6000pdf.
27. Acofarma. Glicerina. Fichas de información técnica [Fecha de acceso: Enero 2017] Disponible en: <http://www.acofarma.com/admin/uploads/descarga/4056-ad0f6747fbffc2ee07d82de08097bdd043f5e5ba/main/files/Glicerina.pdf>.
28. Acofarma. Sorbitol polvo y sorbitol líquido 70%. Fichas de información técnica [Fecha de acceso: Enero 2017] Disponible en: <http://www.acofarma.com/admin/uploads/descarga/4056-ad0f6747fbffc2ee07d82de08097bdd043f5e5ba/main/files/Glicerina.pdf>.
29. SIDA OPCdINUse. Hoja informativa 2016: Estadísticas mundiales 2015. [Fecha de acceso: Noviembre 2016] 2016 [Available from: <http://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>].